

Kardiológia, lipidológia, diabetológia

Újabb bizonyítékok a sztatinok által indukált diabetes mellitusról

A diszlipidémiák kezelésében széles körben alkalmazott sztatinok mellékhatásaként diabetes mellitus alakulhat ki. Az újonnan jelentkező diabétesz incidenciája a sztatin típusától és dózisától is függ. A veszély nem elhanyagolható, ám a sztatinok primer és szekunder kardiovaszkuláris prevencióban kifejtett előnyös hatásai így is felülmúlják a kockázatot.

Postgraduate Medicine, 2017. február

A sztatinok a diszlipidémiák kezelésében széles körben alkalmazott, hatáson és biztonságos szerekek, a kardiovaszkuláris (CV) betegségek primer és szekunder prevenciójának gyógyszerei. A vizsgálatok szerint az LDL-koleszterin (LDL-K) szintjének minden 1 mmol/l-nyi csökkentése 5 évre számítva 20–25%-kal csökkenti a CV események előfordulását. A nagyobb sztatin dózistól erőteljesebb hatás várható, ezért az új irányelvek az enyhén hiperlipidémiás populációra is kiterjesztik az ateroszklerotikus CV betegségek prevencióját.

Bár a sztatinok biztonságos szerekeknek tekinthetők, az újabb adatok alapján mellékhatásként újonnan fellépő cukorbetegség (new onset diabetes mellitus, NODM) jelentkezik. Az NODM emelkedett incidenciája mögött álló mechanizmusok egyelőre nem pontosan tisztázottak, bár a sztatinok befolyásolhatják az inzulinszekréciót és az inzulinrezisztenciát. Úgy tűnik azonban, hogy NODM veszélye csak a diabétesz szempontjából veszélyeztetett személyeknél áll fenn (idősek, nők, elhízottak, metabolikus szindrómában, kardiológiai betegségben vagy magas vérnyomásban

szervenők). Az NODM incidenciáját befolyásolja a sztatin típusa és dózisa is, pl. napi 80 mg atorvastatin mellett 8,1%, napi 10–20 mg atorvastatin mellett 6,6%, 20 mg rosuvastatin szedése esetén 28%. Ennek ellenére a sztatinkezelés előnyei több vizsgálat szerint meghaladják a veszélyeket.

A SZTATINOK INDUKÁLTA NODM RANDOMIZÁLT VIZSGÁLATAINAK METAANALÍZISEI

Az irodalomban eltérően adják meg az NODM incidenciáját. Nagy (80 mg/nap) és kis dózisu (10–20 mg/nap) atorvastatin szedése mellett az NODM átlagos incidenciája az imént idézett forrás szerint 8,1%-nak, illetve 6,6%-nak adódott. Egy másik metaanalízisben összesen 57 593, sztatinnal (pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) kezelt személyt és 28 751 kontrollszemélyt felölelő hat véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat adatai alapján az átlagos incidenciát 13%-ban adták meg sztatinkezelés mellett. Pravastatin szedése esetén észlelték a legalacsonyabb incidenciát, ez nem sokban tért el a placebo csoportban regisztrált értéktől. Egy másik metaanalízis szerint az

összegzett incidenciája 4,9%; a lovastatin szedő csoportban kapták a legalacsonyabb értékeket, idős személyek között a legmagasabbakat.

A SZTATINOK INDUKÁLTA NODM POPULÁCIÓS VIZSGÁLATAI

A Women's Health Initiative 153 840 posztmenopauzális (50–79 éves) korú résztvevőjének adatai alapján a sztatin szedők csoportjában az NODM relatív házárda (HR) 1,71-nak adódott a sztatinnal nem kezeltékhez képest, és ez az érték nem függött attól, hogy a beteg milyen sztatin szedett. Egy másik vizsgálatban 8749, a bevásárlástól 45–73 éves, nem cukorbeteg személyt követtek. Átlagosan 5,9 éves követés során a sztatin szedők 46%-ban mutatott összefüggést az NODM előfordulásával. Egy obszervációs kohorszvizsgálat (n=13 508) adatai alapján a 6 éves követés a normoglikémiás csoport 19%-ánál, míg a kóros éhomi vércukorszintet mutató személyek 24%-ánál derített fényt NODM-re. Egy olaszországi vizsgálat arra is rávilágított, hogy az NODM incidenciája a sztatinkezeléssel kapcsolatos adherenciával is korrelál, miközben egy

másik közlemény újabb adatokkal szolgált az NODM incidenciájának dóziszfüggő jellegéről: 5 éves követés alapján intenzív sztatinkezelés kapcsán 13,6%-ban, közepes dózis szedése mellett 13,0%-ban fordult elő NODM, ám az utóbbi csoportban 46,5% volt az akut coronaria-szindróma aránya, míg az előbbiben csak 44,8%. Ez is megerősíti azt a megállapítást, miszerint az NODM előfordulása ellenére a sztatinkezelés előnyei meghaladják annak kockázatait.

Több kutatás is foglalkozott a sztatínok indukálta NODM kockázati tényezőivel, ezek szerint NODM szempontjából különösen veszélyeztetettek az idősek, a túlsúlyosak, a magas vérnyomásban és/vagy CV betegségben szenvedők. Egy vizsgálatban az egyes sztatintípusokhoz társuló kockázat a következő sorrendben csökkent: atorvastatin (1,22), rosuvastatin (1,18), simvastatin (1,10). A fluvastatin és a lovastatin esetében nem észleltek a placebótól szignifikánsan eltérő kockázatot. Úgy tűnik, hogy a nagy dózisok fokozott NODM-kockázatot hordoznak a közepes dózisokhoz képest.

Egy ausztráliai vizsgálatban nők (n=8372) körében mérték fel a sztatínok indukálta NODM kockázatát. Több mint 10 éves követés alapján a sztatínexpozíció az NODM gyakoribb előfordulásával társult (HR: 1,33); nagyobb dózisok mellett 1,51-os, kisebbek mellett 1,17-os értéket kaptak. A szerzők óva intenek attól, hogy idős nők számára nagyobb sztatindózisokat írjunk elő, emellett arra figyelmeztetnek, hogy a már sztatinkezelés alatt álló idősebb nők esetében rendszeresen ellenőrizni kell a vércukorszintet a potenciális mellékhatás korai felismerése végett. Esetenként szükség lehet a sztatinkezelés mellőzésére is.

A SZTATINOK INDUKÁLTA NODM KÓRÉLETTANA

A sztatinkezelés mellett fellépő NODM mögött meghúzódó összetett mechanizmusokat még nem értjük pontosan.

Több vizsgálat alapján a sztatínok igen komplex mechanizmus révén vezethetnek NODM kialakulásához, végeredményben csökkentve az inzulinszekréciót vagy az inzulinszenzitivitást. A hasnyálmirigy β -sejtjeivel kapcsolatos vizsgálatok azt mutatták, hogy a rosuvastatin a β -sejtek feszültségkapuzott Ca^{2+} -csatornáinak gátlásán keresztül csökkenti az inzulintároló granulomok excitációját és az inzulinszekréciót. Egy másik vizsgálatban napi 10 mg, 20 mg, illetve 80 mg atorvastatin dóziszfüggően csökkentette a LDL-K-t, ugyanakkor az inzulinszenzitivitás és a HbA_{1c} -értékek is csökkentek a placebohoz képest.

A legfrissebb adatok alátámasztják azt a feltevést, hogy a sztatínok – legalábbis részben – a HMG-CoA-reduktázra kifejtett gátló hatásuk révén segítik elő NODM kialakulását, míg más szakirodalmi adatok szerint megváltoztathatják a lipoprotein partikulumok méretét. Kimutatták, hogy a sztatínok a VLDL-koleszterin partikulumok méretét növelik, míg a LDL-K és HDL-K-partikulumokét csökkentik, mindez az NODM incidenciájának növekedésével társul. A különböző sztatínok eltérő módon befolyásolhatják a lipoprotein partikulumok méretét, és ez adhat magyarázatot arra is, hogy az egyes sztatínok szedése miért jár különböző NODM-kockázattal.

A sztatínok által indukált NODM további lehetséges magyarázataként kínálkozik a glükóz-protein transzporter 4 (GLUT4) csökkent expressziója, az adiponektin koncentrációjának emelkedése, illetve az ubikinon (CoQ10) koncentrációjának csökkenése, de felmerült egyebek mellett az is, hogy a sztatínok a β -sejt-transzporterek gátlásával zavarják meg a glükózanyagcserét, késleltetik az ATP-termelést, proinflammatorikus vagy oxidatív hatásokat fejtenek ki, vagy gátolják a kalciumcsatorna-függő inzulinszekréciót.

Az ezzel foglalkozó vizsgálatok mind azt jelzik, hogy a sztatínok diabétogén

hatása többféle kórélettani mechanizmussal valósul meg, amelyek vagy az inzulinszenzitivitás, vagy az inzulinfelszabadulás csökkenéséhez vezetnek. Mint említettük, nem minden sztatín vált ki egyformán NODM-et, ebből a szempontból az atorvastatin, a rosuvastatin és a simvastatin előnytelenebb, míg a lovastatin, a pravastatin és a pitavastatin semleges vagy előnyös hatású.

ÖSSZEGZÉS

Levonhatjuk a következtetést, hogy a sztatínok indukálta NODM incidenciája a sztatín típusától is függ, a hatás összességében csak csekély vagy átlagos (3,8–8,8%), és leginkább a diabéteszre egyébként is hajlamos személyeknél érvényesül. Veszélyeztetettek a prediabéteszben, metabolikus szindrómában, CV betegségben, hiperlipidémiában vagy magas vérnyomásban szenvedők, valamint az elhízottak és az idősek. A sztatinkezelés megkezdése előtt hasznos lehet a cukorbetegség kockázati tényezőinek felmérése. Az eddigi adatok alapján a nagy kardiovaszkuláris kockázatú személyek sztatinkezelését nem kell felfüggeszteni, még NODM iránti hajlam esetén sem, mivel a sztatinkezelés kardiovaszkuláris előnyei meghaladják az NODM rizikóját. E személyeknél rendszeresen kontrollálni kell a glükóz- és HbA_{1c} -szinteket az NODM korai felismerése céljából. Ha az NODM már kialakult, kedvezőbb hatású sztatínra, pl. atorvastatinra vagy még inkább pitavastatinra célszerű váltani, vagy csökkenteni kell a dózist. Ha a koleszterin-kontroll gyengül, vissza kell állítani a korábbi sztatinkezelést, és azt antidiabetikummal is ki kell egészíteni.

Dr. Simonfalvi Ildikó

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:
Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgraduate Medicine, 2017, DOI: 10.1080/00325481.2017.1292107